WIRKUNG VON ISOPROTERENOL BEI NORMO- UND KONTROLLIERTER HYPOTENSION

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu

BONN

vorgelegt von

ANTON SCHOPPHOVEN

aus

ERKELENZ-HETZERATH

BONN 1976

WIRKUNG VON ISOPROTERENOL BEI NORMO- UND KONTROLLIERTER HYPOTENSION

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von
ANTON SCHOPPHOVEN
aus
ERKELENZ-HETZERATH

BONN 1976

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. N. Hahn
2. Gutachter: Prof. Dr. med. H. Simon

Aus der experimentellen Abteilung der
Chirurgischen Klinik
Direktor: Prof. Dr. A. Gütgemann

Druck: Richard Schwarzbold, 5305 Witterschlick b. Bonn

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gewidmet meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523713_0048

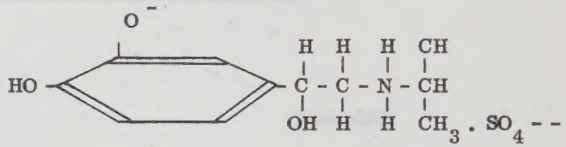
Inhaltsverzeichnis

		Seite
A)	Einleitung	6
B)	Methodik	7
1.	Problematik der Methodik	7
2.	Theoretische Grundlagen zum Meßprinzip	11
3.	Versuchsablauf mit Beschreibung der benutzten Geräte	13
C)	Ergebnisse	15
D)	Diskussion	26
E)	Zusammenfassung	33
F)	Literaturverzeichnis	34

Einleitung

Isoproterenol (N - Isopropyl - Noradrenalin-Sulfat) [+]

Chemische Formel



zeigte Wirkungen, die auf eine Erweiterung der Koronargefäße schließen lassen (6, 17, 18, 2o, 23, 29). Zu den bisher bekannten Indikationen für die therapeutische Anwendung des Präparates zählen: AV-Überleitungsstörungen, Herzinsuffizienz bradykarder Ursache, kardiogener Schock (14, 38), Asthma bronchiale (45) sowie Adams-Stoke' sche Anfälle (41).

Bei einer Dosis von 15 µg/kg Körpergewicht bei normalem Blutdruck ist eine Steigerung der Myokard-Durchblutung bis zur 25. Minute p.i. nachgewiesen worden (9). Es stellte sich die Frage, ob sich eine Isoproterenolgabe auf die Koronardurchblutung bei einer kontrollierten Hypotension von 6o mm Hg (systol.) in ähnlicher Form auswirkt oder einen anderen Effekt zeigt. Diese für die Versuche geforderte Hypotension wird in der Anästhesie durch die Anwendung von Halothan verursacht; sie wird

a) durch den Verlust des peripheren Widerstandes
b) durch Verminderung der myokardialen Kontraktilität herbeigeführt. Bei einer Halothan-Narkose wird eine Kombination beider Ursachen nach Untersuchungen von Beaton (4) und Deutsch und Mitarbeiter (16) nicht mehr angezweifelt, zumal sich in tierexperimentellen Untersuchungen für beide Wirkungsmechanismen Hinweise fanden.

[+] Aludrin (R) Fa. C. H. Boehringer u. Sohn, Ingelheim.

So stellen Severinghaus (44) und Mahaffey und Mitarbeiter (37) fest, daß die Hypotension mit einer Reduktion des Herzschlagvolumens kombiniert ist, während Raventos (42) und Payne (4o) die Verringerung des peripheren Widerstandes bei Halothangabe nachwiesen.

In der vorliegenden Untersuchungsreihe sollen folgende Parameter unter kontrollierter Hypotension untersucht werden: Herzfrequenz, linksventrikulärer Druck, Wärmeleitzahl als Maß für die myokardiale Durchblutung, und als approximativ ermitteltes Maß für den myokardialen Sauerstoffbedarf das Produkt linksventrikulärer systolischer Druck mal Wurzel aus Herzfrequenz unter o,8 Vol % und 2,8 Vol % Halothan nach durchschnittlich 1,3 µg/kg Isoproterenol i.v.

Methodik

Problematik der Methodik

Zur Messung der myokardialen Mikrozirkulation stehen heute drei unterschiedliche Methoden zur Verfügung.

a) Die Messung des sinus-coronarius-Ausflusses.
b) Die Messung mit Hilfe radioaktiver Substanzen.
c) Die Hensel'sche Wärmeleitsonde.

Bei der ersten Methode kann man nach Kanzow (31) und Bretschneider (1o) mit Hilfe eines in den sinus coronarius eingeführten Katheters neben dem mittleren Sinusausfluß auch den phasischen Ausfluß während des Kontraktionsablaufes fortlaufend quantitativ verfolgen. Da es aber nach Corday (15) zu unterschiedlichen Shunts zwischen den Koronargefäßen kommt, kann man nicht davon ausgehen, daß das Verhältnis zwischen der Flußrate im Bereich der Mikrozirkulation und dem sinus-coronarius-Ausfluß immer konstant ist.

Der sinus-coronarius-Ausfluß steht andererseits nur dann mit der Durchblutung des Myokards in einem bestimmten Verhältnis, wenn eine maximale Koronardilatation vorliegt. Abgesehen davon entleeren sich vom gesamten Koronardurchfluß nur 49 % über den sinus coronarius und etwa 24 % durch die anterioren Venen in den rechten Vorhof, während ca. 5 % weitgehend desaturiert über thebesische Gefäße in den linken Ventrikel und etwa 22 % vollständig desaturiert in den rechten Ventrikel abfließen (Hammond 24).
Interkoronare Anastomosen und thebesische Gefäße verursachen sowohl eine antegrade als auch eine retrograde Beeinflussung des Durchflusses. Konstante Abflußbedingungen sind daher bei haemodynamischen Änderungen nicht zu erwarten (Hammond 24). Man erfaßt weiterhin mit der Sinus-coronarius-Ausfluß-Messung auch nicht Änderungen der Herzmuskeldurchblutung in dem für die Nutrition entscheidenden Bereich der Mikrozirkulation, die auf einer Verteilungsänderung zwischen verschiedenen Myokardbereichen beruhen.

Auch die Versuchsanordnung selbst kann die Ergebnisse beeinflussen, denn eine geringe Änderung der Katheterlage im sinus coronarius kann schon eine erhebliche Änderung der lokalen Durchblutung im Myocard hervorrufen (s. Abb. 1).

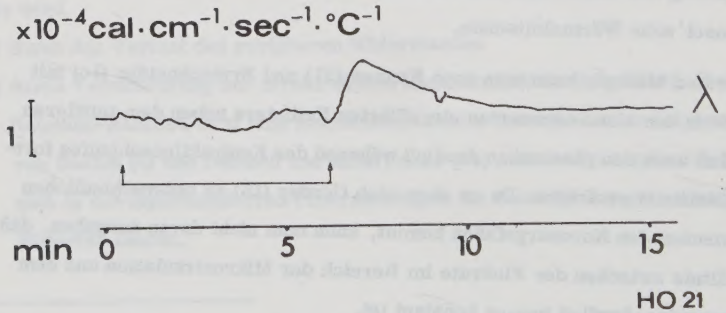


Abbildung 1. Reaktion der Durchblutung im Bereich der linken Vorderwand eines Hundes in Chloralose-Urethan-Narkose und zweimaliger Lageänderung eines im sinus coronarius liegenden Katheters. Originalkurve einer Wärmetransportmessung nach Hensel. Die haemodynamischen Verhältnisse blieben dabei unverändert.
Die Pfeile markieren die Zeit der Manipulation am Sinus-coronarius-Katheter.

Wie groß diese Beeinflussung sein kann, zeigt der Vergleich mit Abbildung 2; hier wurden Änderungen der Myokarddurchblutung pharmakologisch induziert.

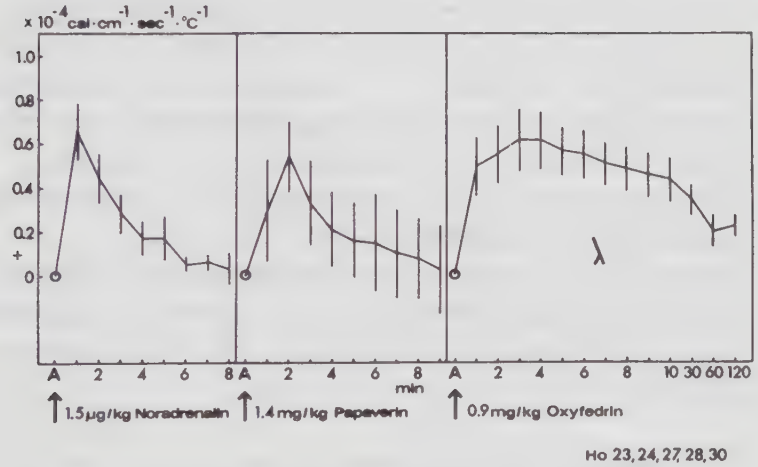


Abbildung 2. Änderung der Wärmetransportzahl nach Injektion von Noradrenalin, Papaverin und Oxyfedrin. Mittelwerte mit deren Standardabweichungen von 5 Hunden. A = Ausgangswert vor der Injektion. Entnommen aus: "Die Wirkung von Oxyfedrin auf die Durchblutung der Coronargefäße im intra- und extramuralen Bereich", Hahn und Mitarbeiter (1969).

Bei Berücksichtigung der Maßstäbe der beiden Abbildungen ist die Beeinflussung also ebensogroß wie sie z. B. durch 1,5 ug/kg Noradrenalin hervorgerufen wird. Ist die Katheterlage nicht fixiert, so kann angenommen werden, daß bei haemodynamischen Veränderungen, wie sie in den beabsichtigten Versuchen angestrebt werden, durch Lageänderung des Katheters und Änderung des Gefäßlumens ebenfalls beeinträchtigte Ergebnisse entstehen könnten.

b) Als zweite Möglichkeit zur Bestimmung der Koronardurchblutung dienen radioaktive Substanzen. Dazu gehören: 1) Die Bolusinjektion der radioaktiven Substanz Xe - 133 [+] in den linken Ventrikel, wie sie von Bagger beschrieben wird (3);
Post injectionem werden den Versuchstieren innerhalb 2o sec die Herzen excidiert, wonach die Herzkammern mit einer isotonen Kochsalzlösung gefüllt werden.
Die so präparierten Herzen werden dann mit einer Mischung aus Trockeneis und Isopenthan bei - 75 ^{o} C gefroren.
Zur Feststellung der myocardialen Durchblutung wird der apikale Herzbereich in einer Dicke von 1,5 - 2,5 cm im rechten Winkel zur Herzachse abgetrennt.
Diese Schnitte werden dann in weitere Stücke unterteilt, nach Gewicht und subepi- und subendocardialen Anteilen geordnet.
Die Messung von Radioaktivität, aus der auf die Durchblutung geschlossen wird, erfolgt in der herangezogenen Untersuchungsreihe mit der Xenon 133 bei 81 KeV in einem scintillation detector. Die Aktivität wird als cps/1oo mg Gewebe ausgedrückt.

2. Die von Ashburn beschriebene Methode, bei der Serumalbumin (MAA) mit ^{131} Jod gekennzeichnet als ^{131} JMAA [++] verwendet wird:

[+] The Radiochemical Centre, Amersham, England

[++] Albumatope - LS, E. R. Squibb & Sons, Inc., New Brunswick, New Jersey

Diese Substanz wird in den Koronarkreislauf injiziert. Bilder aus einer Angertype scintillation camera geben Aufschluß über die Verteilung der radioaktiven Substanz und damit über die myocardiale Durchblutung, ein in erster Linie für die Diagnostik wichtiges Verfahren. Weit aufwendigere Verfahren sind in diesem Fall notwendig, um hierbei photometrisch die Koronardurchblutung zu bestimmen.

Da in diesen Verfahren fortlaufende Myokard-Durchblutungsmessungen ausgeschlossen sind, wurde die im folgenden beschriebene Methode der Wärmeleitmessung verwendet.

c) Die einfachste, billigste bei Tierversuchen anwendbare Art der fortlaufenden Durchblutungsmessung ist die Messung der Wärmeleitzahl mit der Hensel-Sonde.

Theoretische Grundlagen zum Meßprinzip

Grundsätzliches zur Bestimmung der Koronardurchblutung mit der Wärmeleitsonde:

Der Wärmeabtransport von einem konstant aufgeheizten Thermoelement ist nach Hensel (25) und Grayson (22) proportional dem Quadrat der Stromstärke (I) als auch der Sondenkonstanten (K) und der Temperaturdifferenz (ϑ) zwischen dem geheizten und einem ungeheizten Vergleichsthermoelement, das die Umgebungstemperatur erfaßt.

Dies gilt nur unter der Voraussetzung, daß sich die beiden Elemente in einem Medium mit homogener Temperaturverteilung befinden.

Die Wärmetransportzahl ist somit nach Aufheizen eines Thermoelements der in Gewebe implantierten Wärmeleitsonde mit konstantem Strom durch folgende Gleichung gegeben:

$$\lambda = \frac{K \cdot I^2}{\vartheta}$$

K = empirisch ermittelte Sondenkonstante (Materialkonstante)

I = Stromstärke in Ampere

ϑ = Temperaturdifferenz zwischen geheizter und ungeheizter Lötstelle der Sonde

λ = Wärmetransportzahl

Die Konstante K wird in Medien bekannter Wärmeleitzahl ermittelt. Zwischen geheizter und nicht geheizter Lötstelle besteht zudem ein Wärmekurzschluß, der bei den heutigen Sonden vernachlässigt werden kann.

Die Wärmetransportzahl beträgt dann $= \frac{K \cdot J^2}{\vartheta} - a$

wobei a = Wärmekurzschluß bedeutet.

Da es sich bei dem genannten Meßprinzip nicht um die Ermittlung der Wärmeleitzahl im streng physikalischen Sinne handelt, wurde der Begriff der Wärmetransportzahl gewählt. Der Wärmeabtransport von dem geheizten Thermoelement erfolgt durch Konvektion und Konduktion.

Ob die Konvektion durch eine gleichmäßig verteilte diffuse Flüssigkeitsbewegung zustande kommt, oder eine Inhomogenität bezüglich der Richtung und Dichte aufweist, ist gleichgültig in Bezug zu der vorherigen Definition der Wärmetransportzahl. Durch neuere Sondentypen (Golenhofen 1962, Benzing 1966) sind Meßfehler, die dadurch entstehen, daß das aufgeheizte Thermoelement das ungeheizte mitbeeinflußt, als Fehlerquellen praktisch ausgeschlossen.

Es wurde eine nahezu lineare Abhängigkeit der Wärmeleitzahländerung von der Koronardurchblutung in der linken Vorderwand des spontan schlagenden Herzens ermittelt. Die hohe Zeitkonstante der Meßanordnung von mehreren Sekunden ergibt einen mittleren Wert der durch die Herzaktion verursachten periodischen Schwankung der Koronardurchblutung (Betz 7). Da die Sonde nur die lokale Myokardurchblutung am Ort der implantierten Sonde erfaßt, kann die Aussage strenggenommen nicht die Durchblutung in der gesamten Peripherie des Koronarkreislaufes umfassen.

Um Absolutwerte in ml/Zeiteinheit zu erhalten, kann die Sonde mit der Isotopenmethode (Kr^{85}) geeicht werden. Da es sich dabei um ein technisch sehr aufwendiges Verfahren handelt, wurde bei den folgenden Versuchen darauf verzichtet, zumal der Aussagewert der Ergebnisse durch die Eichung nicht wesentlich gesteigert wird. Die Angabe der Durchblutungsänderung erfolgt daher in der Einheit $cal \cdot cm^{-1} \cdot sec^{-1} \cdot {}^{o}C^{-1}$.

Versuchsablauf mit Beschreibung der benutzten Geräte

Für die Untersuchung wurden 14 Hunde verschiedener Rassen sowie Bastardhunde mit einem Gewicht von 15,2 ± o,6 kg verwandt.

Die Versuchstiere wurden nach einer mindestens 12-stündigen Nahrungskarenz mit durchschnittlich o,13 ml/kg Thalamonal [1] intramuskulär prämediziert.

Die Narkose wurde 3o Minuten später mit durchschnittlich 2o mg/kg Propanidid [2] eingeleitet und nach der Intubation mit einem blockbaren Gummitubus mit Halothan [3] in einer Konzentration von ca. o,8 Vol % unterhalten.

Während der ersten 35 Minuten wurden mit fraktionierten Gaben insgesamt 15 ± o,3 ml Thalamonal intravenös injiziert. Die kontrollierte Beatmung mit reinem Sauerstoff erfolgte mit einem Engström-Respirator [4]; aktueller pH, Standard-Bicarbonat Basenüberschuß, Kohlendioxyd-, Sauerstoffspannung und Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes wurden intermittierend mit Geräten nach Astrup [5] bzw. Eschweiler [6] unter Verwendung des Nomogrammes von Siggaard-Andersen überprüft.

---

1) Thalamonal (R) : Janssen GmbH, Düsseldorf

2) Epontol (R) : Farbenfabrik Bayer AG, Leverkusen

3) Halothan: Fluothane (R), ICI-Pharma, Arzneimittelgesellschaft mbH, Heidelberg

4) Typ 3oo, Elema-Schönander, Stockholm

5) Typ Ame 1, Radiometer, Kopenhagen

6) Typ EA 1, L. Eschweiler, Kiel

Der Aortendruck wurde über einen Polyäthylenkatheter via arteria femoralis mit Hilfe eines Stathamelementes [1] und eines Mehrkanalschreibers [2] überwacht und registriert, ebenso das EKG zur Messung der Herzfrequenz.
Die Halothanzufuhr wurde über einen Fluotec [3] geregelt. Ventrikeldruck und dp/dt max wurden durch ein Kathetertipmanometer [4], das über die linke arteria carotis in den linken Ventrikel placiert wurde, überwacht.
Nach linksseitiger Thorakotomie und Eröffnung des Pericards wurde eine Hensel'sche Wärmeleitsonde in das Myocard der linken Ventrikelvorderwand implantiert. Die Sonde wurde an einen Fluvographen [5] angeschlossen.
Nach Verschluß des Thorax wurde zunächst ein mindestens 45 Minuten dauernder steady state der Beatmung, des Kreislaufes und der Wärmeleitkurve abgewartet. Danach wurden durchschnittlich 1,3 µg/kg Körpergewicht Isoproterenol i.v. appliziert; anschließend die Halothankonzentration auf 2,8 $\pm$ o,15 Vol % erhöht und wiederholt jeweils 2,o ml Thalamonal i.v. appliziert, um den Aortendruck auf das gewünschte Niveau zu senken. Nach durchschnittlich 32 Minuten betrug der Aortendruck 6o,o $\pm$ 2,o mm Hg systolisch und 27,3 $\pm$ 2,1 mm Hg diastolisch. Zu diesem Zeitpunkt erfolgte eine Isoproterenolgabe in derselben Dosierung wie unter o,8 Vol % Halothan.

---

1) Statham, P 23 Db, Hato Rey, Puerto Rico
2) PEE 12, F. Schwarzer GmbH München
3) Fluotec MK II Cyprane-limited, Keighley
4) Millar Instruments, Micro-Tip Pressure Transducer, PC-47o
5) Fluvograph, Hartmann und Braun AG, Frankfurt/Main

Ergebnisse

Die Tabellen 1 A und 1 B enthalten die Werte des systolischen und diastolischen Aortendruckes, der Herzfrequenz, des Ventrikeldruckes und der Wärmetransportzahländerung für den Verlauf von 7 Minuten nach der Isoproterenolgabe bei Normo- und Hypotension. Als Maß für den myocardialen Sauerstoffbedarf wurde die von Bretschneider (12) in Anlehnung an Sarnoff und Mitarbeiter (43) angegebene Formel verwandt: Systolischer Ventrikeldruck mal Wurzel aus Herzfrequenz. Die unterschiedliche Anzahl n bei den einzelnen aufgeführten Parametern resultiert daraus, daß einzelne Hunde aus den verschiedensten Gründen z. B. Kammerflimmern, Atemstillstand durch Vagusreizung, Pneumothorax für die weiteren Messungen nicht weiterverwendet werden konnten.

Tabelle 1 A

Zeit	Ausg. Wert	15 "	3o "	45 "	6o "	9o "	2'	2,5'	3'	4'	5'	6'	7'
HF	171,3	181,7	216,o	237,3	232,8	22o,o	2o7,4	2o1,1	193,7	185,3	184,o	183,o	182,o
	± 11,5	15,9	15,6	13,6	13,5	13,4	15,5	16,1	14,5	12,7	12,4	13,5	13,3
	9	8	6	6	7	8	7	7	7	9	9	8	8
		n.s.	o,o5	o,o1	o,o1	o,o2	o,o5	o,o5	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ASP	128,5	116,8	98,7	98,1	1o1,8	1o7,5	116,2	121,8	122,8	125,o	127,5	129,1	131,6
	± 2,4	6,1	5,1	6,2	7,6	7,6	4,7	3,9	4,2	4,o	4,8	3,9	2,8
	14	8	8	8	8	8	8	8	7	7	6	6	6
		n.s.	o,oo1	o,oo1	o,oo1	o,o1	o,o5	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Paort	85,7	66,2	46,8	52,5	54,3	58,1	65,6	73,1	8o,7	85,7	87,5	87,5	87,o
	±3,9	4,6	5,2	5,1	7,4	7,1	6,1	5,3	6,3	4,4	5,7	4,9	2,5
	14	8	8	8	8	8	8	8	7	7	6	6	5
		o,o1	o,oo1	o,oo1	o,oo1	o,o1	o,o1	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
LVSP	113,3	119,2	98,7	93,1	96,8	1o4,3	112,5	116,2	118,8	118,8	118,8	117,7	117,2
	±3,7	7,o	7,5	8,8	9,8	7,3	6,6	6,3	5,1	5,o	5,4	5,4	5,4
	9	7	8	8	8	8	8	8	8	9	9	9	9
		n.s.	n.s.	o,o5	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Δλ	14,858	o,1o9o	o,o682	o,o274	o,o5o9	o,1437	o,1731		o,21o6	o,1894	o,19o2	o,1289	o,o956
	± o,4264	o,o479	o,1144	o,1934	o,2584	o,2283	o,1941		o,o651	o,o734	o,o774	o,o947	o,o949
	12	9	9	9	9	9	9		9	9	9	8	8
		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.		o,o2	o,o5	o,o5	n.s.	n.s.
LVSP·$\sqrt{HF}$	1482	16o7	145o	1437	1477	1547	162o	1648	1653	1617	1612	1592	1581

Arterielle Blutgaswerte vor der Isoproterenolgabe:

akt pH 7,384 (± o,o13) n = 14 St. Bic. 23,19 (± o,87) n = 14 BE - 1,72 (± o,97) n = 14

PCO_2 39,33 (± 1,94) n = 14 PO_2 364 (± 31,3) n = 5 Sauerstoffsättigung 1oo %

Tabelle 1 B

Zeit	Ausg. Wert	15 "	3o "	45 "	6o "	1,5'	2'	2,5'	3'	4'	5'	6'	7'
	1o2,2	11o,8	174,8	19o,2	186,8	18o,5	172,o	164,o	152,o	144,o	134,6	129,3	125,3
	1o,6	15,3	23,6	23,7	21,5	2o,4	21,1	21,7	23,1	2o,2	18,9	18,5	19,3
	± 7	7	7	7	7	7	6	6	6	6	6	6	6
		n.s.	o,o2	o,o1	o,o1	o,o1	o,o2	o,o5	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ASP	6o,o	64,2	65,7	68,5	61,5	64,3	63,5	68,5	71,4	71,4	72,5	75,8	74,1
	± 2,o	2,7	2,9	2,o	3,4	3,9	3,7	4,4	3,o	3,2	4,2	4,7	4,7
	14	14	14	14	1o	8	7	7	7	7	6	6	6
		n.s.	n.s.	o,o1	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	o,o1	o,o1	o,o1	o,o1	o,o1
Paort	27,3	3o,1	27,1	23,5	2o,5	21,2	24,2	27,1	26,4	27,8	27,8	3o,7	27,5
	± 2,1	3,o	1,7	1,8	1,7	2,o	3,8	4,3	4,1	5,3	5,5	6,3	6,1
	14	14	14	14	1o	8	7	7	7	7	7	7	7
		n.s.	n.s.	n.s.	o,o5	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
LVSP	62,1	72,4	7o,o	67,8	66,4	66,4	68,5	71,4	73,5	71,4	7o,7	7o,7	7o,7
	± 4,8	6,7	5,4	3,7	5,2	6,o	4,4	6,2	6,8	5,8	5,4	5,5	5,8
	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
$\Delta\lambda$	- o,6435	o,o485	o,o49o	o,o687	o,1275	o,1485	o,1277		o,2192	o,2433	o,2419	o,2oo9	o,1487
	± o,129o	o,o272	o,o82o	o,o623	o,o8o7	o,1188	o,1289		o,1o59	o,o8o4	o,o7o9	o,o551	o,o581
	7	7	7	7	7	7	7		7	7	7	7	6
		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.		n.s.	o,o5	o,o2	o,o2	n.s.
LVSP · $\sqrt{HF}$	628	758	924	934	9o6	892	898	914	9o6	857	82o	8o3	791

Arterielle Blutgaswerte vor der Isoproterenolgabe:

akt pH 7,35o (± o,o1) n = 13 — St. Bic. 21,4 (± o,7) n = 13 — BE - 3,14 (± o,7) n = 13

PCO_2 38,88 (± 2,o6) n = 13 — PO_2 32o (± 29,6) n = 5 — Sauerstoffsättigung 1oo %

Tabelle 1 A und 1 B

Herzfrequenz (HF) pro Minute, systolischer (ASP) und diastolischer (Paort) Aortendruck und Ventrikeldruck (LVSP) in mm Hg: λ in $1o^{-4}$ cal · cm^{-1} · sec^{-1} · $^{o}C^{-1}$, myokardialer, sowie linksventrikulärer Sauerstoffbedarf, approximativ ermittelt als Produkt aus systolischem Ventrikeldruck mal Wurzel aus Herzfrequenz (LVSP · $\sqrt{HF}$) nach durchschnittlich 1,3 µg/kg Isoproterenol unter o,8 Vol % Halothan (1 A) und 2,8 Vol % Halothan (1 B). Die einzelnen Werte bedeuten jeweils in der Reihenfolge von oben nach unten: Mittelwert, dessen Standardabweichung, Anzahl der Einzelwerte und die Signifikanz bezogen auf den jeweiligen Ausgangswert. Der B-Wert von $\Delta\lambda$ ist der Differenzwert bezogen auf den Ausgangswert A.

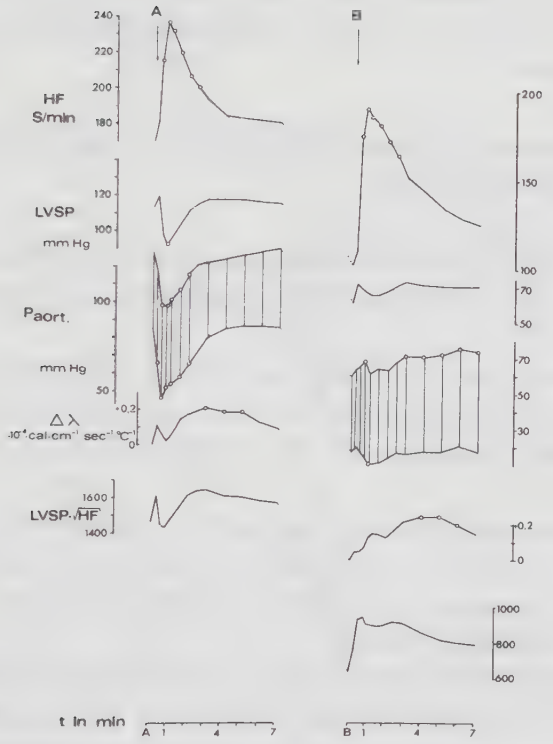


Abbildung 3. Herzfrequenz (HF), linksventrikulärer Druck (LVSP), Aortendruck (Paort.) Wärmeleitzahldifferenz ($\Delta\lambda$), und als approximativ ermitteltes Maß für den myocardialen Sauerstoffbedarf das Produkt linksventrikulärer Druck mal Wurzel aus Herzfrequenz (LVSP · HF) unter o,8 Vol % und 2,8 Vol % Halothan nach durchschnittlich 1,3 g/kg Isoproterenol. A und B bezeichnen den jeweiligen Ausgangswert vor der Katecholamingabe.

In Abbildung 3 sind die Verläufe der haemodynamischen Parameter in Kurvenform dargestellt. Ihre Änderungen unter der hohen Halothankonzentration sind maßstabgerecht wiedergegeben.

Die folgenden Abbildungen zeigen den Verlauf der Mittelwerte mit deren Standardabweichungen in Einzeldarstellungen.

Unter o,8 Vol % verhält sich die Herzfrequenz monophasisch. Sie erfährt nach 45 sec mit 237 s /min ihre höchste Steigerung und fällt danach kontinuierlich wieder ab, wie Abbildung 4 zeigt.
Im Unterschied zu den anderen Parametern zeigt die Herzfrequenz auch unter 2,8 Vol % Halothan ein monophasisches Verhalten nach Isoproterenol-Injektion: sie steigt bis zur 45. sec post injectionem um 88 s /min an und fällt dann langsam wieder ab.

Der systolische Ventrikeldruck nimmt in den ersten 15 Sekunden um 6 mm Hg zu und fällt danach rasch bis zur 45. Sekunde um 22 mm Hg. Erst dann steigt der Druck bis zur 3. Minute post injectionem wieder über den Ausgangswert an und zeigt anschließend eine leicht sinkende Tendenz.
Unter der Hypotension erreicht der systolische Ventrikeldruck nach 15 Sekunden und nach 3 Minuten ein Maximum mit einer Zunahme von 1o mm Hg gegenüber dem Ausgangswert. Obwohl die Änderungen nicht signifikant sind, ist eine Tendenz für eine biphasische Reaktion erkennbar.

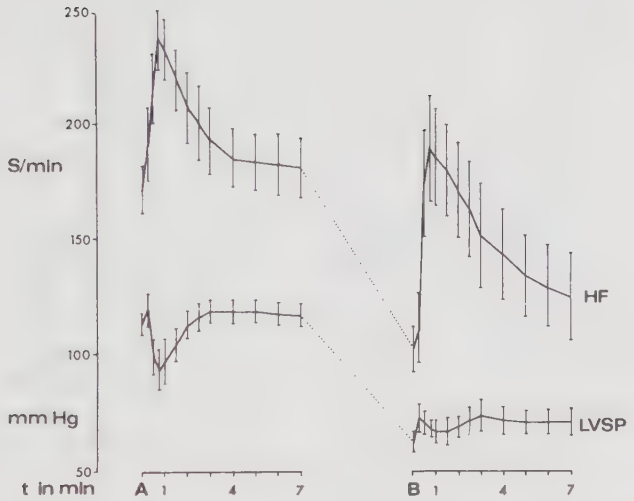


Abbildung 4. Verläufe von Herzfrequenz (HF) und systolischem Ventrikeldruck (LVSP) mit Standardabweichungen der Mittelwerte unter niedriger (A) und hoher (B) Halothankonzentration. Einzelheiten sind in den Tabellen 1 A und 1 B sowie im Text wiedergegeben.

Ähnlich verhalten sich systolischer und diastolischer Aortendruck (s. Abb. 5).

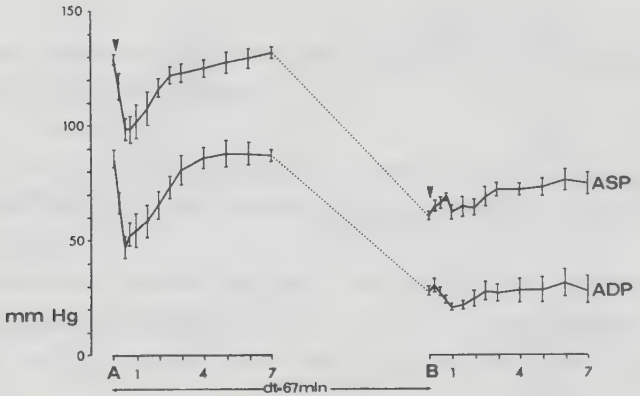


Abbildung 5. Systolischer (ASP) und diastolischer (ADP) Aortendruck nach Isoproterenol. Einzelheiten sind bei Abbildung 3 und im Text erläutert.

Nach 45 bzw. 3o Sekunden sind sie am stärksten, um 3o bzw. 39 mm Hg gegenüber den Ausgangswerten, abgesenkt.
Nach der Drucksenkung steigt der Aortendruck zunächst sowohl systolisch als auch diastolisch an, fällt nach 6o Sekunden post injektionem signifikant ab und steigt danach wieder an. Danach erreicht der systolische Druck nach 6 Minuten ein Maximum mit einer signifikanten Erhöhung von 16 mm Hg gegenüber dem Ausgangsdruck, während der diastolische Druck nach 2,5 Minuten wieder den Ausgangswert erreicht, ohne sich in der Folgezeit signifikant zu ändern.

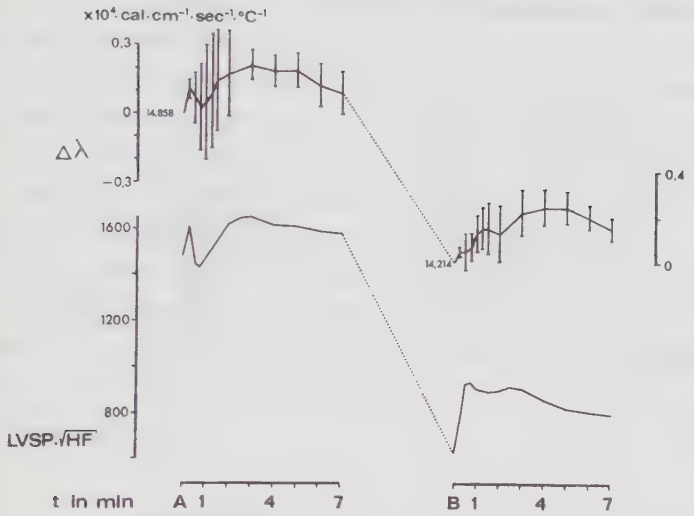


Abbildung 6. Änderungen der Wärmetransportzahl und des approximativ errechneten myocardialen Sauerstoffbedarfs nach Isoproterenolgabe.

Wie Abbildung 6 zeigt, erreicht die Wärmeleitzahl bereits nach 15 Sekunden ihren ersten Gipfel, zeigt jedoch einen Einbruch, der bis zur 75. Sekunde andauert. Von der 2. bis 5. Minute ist die Zunahme der Wärmeleitzahl am größten. Bemerkenswert ist, daß nur die Werte der 3. bis 5. Minute mit p o, o5 gegenüber dem Ausgangswert signifikant erhöht sind.

In Abbildung 7 sind die Werte der arteriellen Blutgase, die vor Isoproterenol-Injektion herrschten, wiedergegeben.

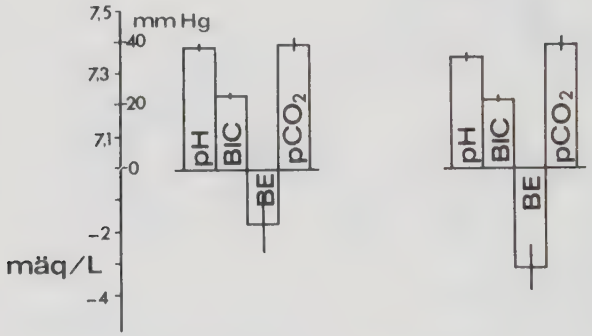


Abbildung 7. Arterieller pH, Standardbicarbonat, Basenüberschuß und Kohlensäurespannung unter o,8 Vol % Halothan (erste Säulenreihe) und unter 2,8 Vol % Halothan (zweite Säulenreihe). Die Abnahme des Basenüberschusses und des endexpiratorischen Kohlensäuregehaltes sind nicht signifikant. Einzelheiten sind im Text erläutert.

Unter 2,8 Vol % Halothan zeigt die Wärmetransportzahl einen kontinuierlichen Anstieg bis zur 9o. Sekunde an. Der folgende geringe Abfall ist nicht signifikant, während der weitere Anstieg in der 4. bis 6. Minute gegen den Ausgangswert signifikant wird. Danach nähern sich die Meßwerte wieder dem Ausgangswert. Der näherungsweise errechnete myocardiale Sauerstoffbedarf steigt bis zur 15. Sekunde, fällt dann bis zur 45. Sekunde und nimmt danach langsam bis zur 3. Minute post injectionen zu. Danach verringert er sich wieder, bleibt aber insgesamt über dem Ausgangsniveau.

Nach der Drucksenkung hat der approximative Sauerstoffbedarf seinen ersten Gipfel nach 45 Sekunden erreicht und fällt danach gering bis zur 9o. Sekunde. Seinen 2. Höchstwert erreicht er nach 2,5 Minuten. Danach sinkt er kontinuierlich ab.

Diskussion

Es ist daher zu schließen, daß die Anpassungsfähigkeit der Koronardurchblutung im nutritiv entscheidenden Bereich durch zunehmende Halothankonzentration, die zu einer alpha-Rezeptoren-Blockade führt, nicht meßbar beeinträchtigt wird.
Zunächst eine grundsätzliche Darstellung zur Physiologie der Steuerung der Koronardurchblutung zum Verständnis des Wirkungsmechanismus von Isoproterenol (36):
Die Koronardurchblutung hängt in 1. Linie von der mittleren Druckdifferenz zwischen Aorta und dem rechten Vorhof ab. Eine arterielle Druckerhöhung führt neben einer Steigerung der treibenden Kraft auch zu einer druckpassiven Erweiterung der Gefäße, die eine Abnahme des Strömungswiderstandes induziert. Weil die Stromstärke proportional r^4 vom Gefäßradius abhängt, nimmt bei Zunahme des Druckes im elastischen Gefäß der Durchfluß viel mehr zu, als es bei starrem Gefäßquerschnitt nach dem Hagen-Poiseuille-Gesetz der Fall sein würde.

Innerhalb des Herzmuskels wirkt der interstitielle Druck (11) der treibenden Druckdifferenz entgegen.
Dieser steigt mit der Herzsystole an und komprimiert die Koronarien rhythmisch. Folglich kann festgestellt werden, daß die Druckdifferenz zwischen intravasalem und intramuralem Druck die Koronardurchblutung bestimmt. (Vasomotorische Einflüsse sind hierbei nicht mitberücksichtigt) (28). In der systolischen Phase kommt es folglich zu einer Durchblutungsabnahme der Koronararterien, da der systolische intramurale Druck sehr erhöht ist und dadurch dem intravasalen entgegenwirkt. Andererseits induziert die Diastole infolge des erniedrigten intramuralen Druckes eine gesteigerte Koronardurchblutung (34). Die mittlere Durchblutung des Herzmuskels über die gesamte Herzphase hängt in großem Maße von dem Verhältnis von Systolen- zu Diastolendauer, somit von der Herzfrequenz ab. Nach Bretschneider (11) wird neben der myokardialen Widerstandskomponente die Koronardurchblutung noch von der vasalen Widerstandskomponente beeinflußt. D. h. die Tonusänderung der glatten Muskulatur der Koronargefäße bestimmt auch die Koronardurchblutung.

Eine Tonusverminderung der Muskulatur kann z. B. durch eine Abnahme des venösen pO_2 verursacht werden.

In den Versuchen zeigten alle direkt meßbaren Parameter die stärksten Veränderungen innerhalb 3o - 4o Sekunden nach der Injektion des Isoproterenols. Dabei ist das Absinken des Ventrikeldruckes nach anfänglichem Anstieg Folge des stark herabgesetzten peripheren Widerstandes, während der primäre Anstieg als Folge der Zunahme der Herzfrequenz und der positiv inotropen Wirkung zu deuten ist.
Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Versuchsserie fand Eberlein (32) nach Isoproterenolgabe keine Widerstandsabnahme im peripheren Kreislauf. Die Erklärung mag darin liegen, daß in den vorliegenden Versuchen die 5-fache Dosis verwandt wurde.

Seit Ahlquist (1) unterscheidet man bei den adrenergen Rezeptoren sogenannte α- und ß-Rezeptoren. Isoproterenol hat eine reine Wirkung auf ß-Rezeptoren, da sich seine Wirkung selektiv durch ß-Rezeptorenblocker aufheben läßt (2, 13, 17, 21, 29, 32, 33, 39, 46).

Verantwortlich für diese Wirkung ist die Substitution am Stickstoffatom, wie aus dem Unterschied der Wirkungseffekte von Adrenalin und Noradrenalin hervorgeht. Noradrenalin stimuliert in erster Linie die α-und $ß_1$-, Adrenalin die α-, $ß_1$- und $ß_2$-Rezeptoren. Wird die Seitenkette am Stickstoffatom noch verlängert, zum Beispiel die Methyl-Gruppe (Adrenalin) durch eine Isopropyl-Gruppe (Isoproterenol) ersetzt, so kommt es zu einer reinen Wirkung auf ß-Rezeptoren (35).

Letztlich ist dieser Unterschied im Verhalten des peripheren Widerstandes in dieser Untersuchung nicht relevant. Daß der Ventrikeldruck trotz Frequenzzunahme und Erhöhung der Kontraktilität nach anfänglichem Anstieg abnimmt, ist damit zu erklären, daß die Zunahme des Herzzeitvolumens nicht ausreicht, das akut erweiterte Gefäßbett adaequat zu füllen.

Der rechnerisch aus Ventrikeldruck und Herzfrequenz erstellte myocardiale Sauerstoffbedarf zeigt auch einen biphasischen Verlauf. Es ist jedoch nicht zu erwarten, daß der im Ventrikel auftretende Druckverlust auch eine Abnahme des Sauerstoffbedarfes unter den Ausgangswert hervorruft. Vielmehr ist zu unterstellen, daß die Isoproterenol-induzierte Stoffwechselsteigerung den Energiebedarf weit stärker steigert als der vorübergehende Widerstandsverlust einspart.
Es ist daher anzunehmen, daß der rechnerische Wert des Sauerstoffbedarfes - systolischer Ventrikeldruck mal Wurzel aus Herzfrequenz - für diese Versuchsbedingungen nur sehr grob approximativ ist; es bleibt dahingestellt, ob das primäre Absinken des Sauerstoffbedarfs nicht ein Artefakt ist, der sich rein rechnerisch aus dem Absinken des Ventrikeldrucks ergibt.

Die Wärmetransportzahl λ als Maß für die Durchblutung des linken Ventrikels zeigt, daß trotz der Vasodilatation auf Grund einer ß-Rezeptoren-Stimulation der abrupte Aortendruckabfall einen erheblichen Einfluß auf die Durchblutung hat, da sie darunter abnimmt. Allerdings zeigen die Standardabweichungen der Wärmetransportzahl in den ersten 12o Sekunden nach der Injektion an, daß die Durchblutungsänderungen zu unterschiedlich sind, als daß ein Schluß auf eine bestimmte Ursache zulässig wäre. Es besteht bis zu diesem Zeitpunkt keine Signifikanz gegenüber dem Ausgangswert. Demnach ist zu schließen, daß die Durchblutung in dieser Zeit so unterschiedlichen Einflüssen unterliegt (ß-Stimulation, Sauerstoffbedarf, Aortendruck, Anfall von Adenosin), daß im Einzelfall eine Korrelation zu einem der genannten Parameter nicht festgestellt werden kann. Diese Situation ändert sich nach 3 Minuten: zu diesem Zeitpunkt ist die Zunahme des Wärmetransports im Bereich der linken Vorderwand signifikant höher als vor Isoproterenolinjektion und bleibt es bis zur 5. Minute. Zu diesem Zeitpunkt haben systolischer und diastolischer Aortendruck sowie der Ventrikeldruck ihren Ausgangswert zwar nicht ganz erreicht, aber die wesentliche Isoproterenolwirkung ist jedoch abgeklungen, und die Unterschiede zu den Ausgangswerten sind nicht mehr signifikant. Eine nachweisbare, signifikante Zunahme der Durchblutung des Myocards findet also zu einem Zeitpunkt statt, an dem sie alleine durch haemodynamische Faktoren nicht mehr erklärbar ist. Als mögliche Ursache kommen nur die direkt vasodilatatorische Wirkung des Isoproterenols oder die einer

Stoffwechselsteigerung angepaßte koronare Widerstandsverringerung in Frage. Es ist jedoch zu bezweifeln, daß die direkte Wirkung des Isoproterenols auf die glatte koronare Gefäßmuskulatur zeitlich später abläuft als alle seine anderen Wirkungen. So zeigt der zeitliche Ablauf der Versuche von Eberlein (19), daß die Steigerung der Durchblutung nach insgesamt 5 γ Isoproterenol ohne Veränderung des Perfusionsdruckes innerhalb einer Minute ihr Maximum überschritten hat.

Bei der Diskussion der Veränderung nach Isoproterenolgabe unter hoher Halothankonzentration ist von denselben Erwägungen auszugehen. Zusätzlich ist dabei zu berücksichtigen, daß eine andere Ausgangssituation angestrebt und erreicht ist: sowohl Aortendruck, Ventrikeldruck als auch Herzfrequenz und Wärmetransportzahl waren auf ein wesentlich tieferes Niveau eingestellt. So konnte man erwarten, daß Isoproterenol andere Wirkungen erzielen müßte. So steigt der systolische Aortendruck bis zur 45. Sekunde signifikant an und sinkt dann gering ab. Gegenüber dem nach 45 Sekunden erreichten Wert ist dieser Abfall bis zur 2. Minute signifikant mit $p < 0,02$, er unterschreitet aber im Gegensatz zur Vergleichssituation nicht den ursprünglichen Ausgangswert. Ab der 3. Minute ist er gegenüber diesem signifikant erhöht und bleibt es bis zur 7. Minute. Der diastolische Blutdruck sinkt bis zur 1. Minute. Dieser Abfall ist aber im Vergleich zur Situation unter geringer Halothankonzentration und normalem Aortendruck viel geringer und auch nur nach der 1. Minute signifikant. Danach sinkt er bis zur 2,5. Minute auf den Ausgangswert und ändert sich nicht mehr wesentlich. Die Herzfrequenz dagegen wird mehr als in der Vergleichssituation gesteigert, zeigt aber wie dort ihren Gipfel nach 45 Sekunden.

Der Unterschied zur Vergleichsituation besteht darin, daß unter der hohen Halothankonzentration eine so weitgehende Verminderung des peripheren Widerstandes stattgefunden hat, daß Isoproterenol keine zusätzliche, wesentliche Vasodilatation hervorrufen kann. Bei der Isoproterenol-induzierten Koronardilatation wird die Durchblutung nicht druckpassiv reduziert, weil ein wesentlicher Blutdruckabfall nicht erfolgt. So zeigt die Wärmetransportzahl im Vergleich zum Ausgangswert eine stete

Zunahme, die in der 4. - 6. Minute signifikant ist. Analog zu der Vergleichsituation unter niedriger Halothankonzentration zeigt dabei die Standardabweichung der Mittelwerte in den ersten beiden Minuten, daß die Durchblutungsänderungen bei den Einzelversuchen nicht ganz einheitlich abgelaufen sind. Auch in diesem Falle ist zu unterstellen, daß die Ursache dafür miteinander konkurrierdende unterschiedliche Einflüsse auf die Koronarperfusion sind.
Der approximativ ermittelte myocardiale Sauerstoffbedarf zeigt unter tiefer Halothannarkose den Verlauf, der vermutlich dem tatsächlichen Stoffwechsel nach Isoproterenol am ehesten entspricht: einen sofortigen Anstieg mit einem langsamen Abfall, nach 45 Sekunden beginnend. Daß auch in diesem Falle der vorübergehend gesunkene Ventrikeldruck einen Einbruch der Sauerstoffbedarfskurve nach der 45. Sekunde bis zur 2,5. Minute hervorruft, ist wiederum auf die Rechenmethode zurückzuführen, welche den Ventrikeldruck ohne Berücksichtigung des Katecholamingesteigerten Energieumsatzes unverändert in das Ergebnis eingehen läßt.

Es bleibt schließlich zu diskutieren, ob die mit Hilfe der Wärmeleitsonde ermittelten myokardialen Durchblutungsänderungen in Ausmaß oder zeitlichem Ablauf unter hoher Halothankonzentration beeinträchtigt werden. Die Wärmetransportzahl zeigt von der 3. Minute an unter hoher Halothankonzentration eine um etwa 1o % höhere Zunahme als unter niedriger Halothankonzentration. Außerdem ist diese Zunahme erst nach 4 Minuten gegenüber dem Ausgangswert signifikant, während sie unter niedriger Halothankonzentration bereits nach 3 Minuten signifikant ist. Beides - die stärkere Durchblutungszunahme wie die später eintretende Signifikanz dieser Zunahme - kann jedoch nicht als Hinweis für eine geänderte Anpassungsfähigkeit der myocardialen Durchblutung unter hoher Halothankonzentration gewertet werden; denn die Unterschiede der Wärmetransportänderung sind nicht signifikant, und der 3 Minuten-Wert unter hoher Halothankonzentration ist mit dem 4 Minuten-Wert nahezu identisch. Nur eine größere Standardabweichung verhindert die Signifikanz auch des 3 Minuten-Wertes. Es ist dahingestellt, ob dies ein zufälliges Ergebnis ist, oder mit steigender n-Zahl eine Signifikanz auch des 3 Minuten-Wertes zu erwarten wäre.

Es ist daher zu schließen, daß unter der alpha-Rezeptor-Blockade und der unter Halothan-Einfluß gedämpften Sympatikusaktivität und eingeschränktem myokardialem Stoffwechsel die extramuralen Koronararterien ihre Reagabilität gegenüber Katecholamin behalten (alpha-Rezeptor-Blockade nach Halothangabe).
Der zeitliche Ablauf der Änderung der myocardialen Durchblutung nach Isoproterenol ist bemerkenswert. Das zeitliche Auslösungsvermögen der Wärmeleitmessung liegt im Sekundenbereich. Die erst nach Minuten nachweisbare signifikante Durchblutungszunahme steht in Widerspruch zu der Annahme, daß die Anpassung der koronaren Durchblutung an den Sauerstoffbedarf ohne zeitlichen Verzug erfolgt. Nach der herrschenden Lehrmeinung sind es Stoffwechselprodukte, die entsprechend ihrer Konzentration den Tonus der Gefäßmuskulatur einstellen und nutritiv-reflektorisch die Durchblutung an den Bedarf anpassen. Dabei wird das Adenosin aus dem Nukleotidstoffwechsel als gefäßerweiternder Faktor an den Koronargefäßen diskutiert. Es ist nicht anzunehmen, daß die in den Versuchen durch Isoproterenol hervorgerufene Stoffwechselsteigerung nicht diesen Mechanismus der Durchblutungsregulation auslöst. Die Ursache für die gefundene zeitliche Differenz muß daher in der Versuchsanordnung zu suchen sein. So fand in den beschriebenen Versuchen keine Ausschaltung des Vagus statt, weder pharmakologisch noch operativ. Ebensowenig wurde das Herz denerviert. Infolge dessen mußte es nach einer Katecholamingabe außer zu direkten auch zu indirekten, reflektorischen Effekten kommen. Die reflektorischen kardialen Antworten können nun wiederum durch das auslösende Pharmakon verstärkt oder abgeschwächt werden. Es sei hier daran erinnert, daß unter hoher Halothankonzentration eine zunehmende Sympathikusdämpfung stattgefunden hatte. Unabhängig davon führt z. B. der Blutdruckfall unter Isoproterenol auch reflektorisch zu einer Zunahme der Herzfrequenz, wodurch der positiv chronotrope Effekt der Stimulation verstärkt wird. Die weite Variationsmöglichkeit der zirkulatorischen Reflexe bedingt daher, daß die Isoproterenol-induzierten Wirkungen nicht bei allen Individuen identisch sind, sondern daß es wegen unterschiedlicher Ausgangsbedingungen (z. B. Basisnarkosedauer und -tiefe) auch zu zeitlich und ihrer Richtung unterschiedlichen haemodynamischen Reaktionen kommen kann. Erst bei Beginn einer Stabilisierung ergibt sich eine einheitliche Reaktion und damit eine statistische

Signifikanz. Hier sei auf die große Standardabweichung der Wärmetransportzahländerung in den ersten beiden Minuten nach Isoproterenolgabe hingewiesen. Es kann daher aus den beschriebenen Ergebnissen nicht abgeleitet werden, daß sich die koronare Durchblutung einem erhöhten Stoffwechsel erst nach Minutenfrist anpaßt. Es kann daher auch nicht ein Analogieschluß zu den Ergebnissen Eberleins gezogen werden. (Er fand eine Latenzzeit von 2 Minuten zwischen der ersten Änderung der Kohlensäurekonzentration im arteriellen Blut und dem Ansprechen der Koronardurchblutung (19).

Für Patienten mit unbeeinträchtigtem Koronarkreislauf kann gelten, daß bei einer Narkose mit hoher Halothankonzentration kombiniert mit Thalamonal die Gabe von Isoproterenol nicht kontraindiziert ist und gegebenenfalls vorteilhaft sein kann, zumal aufgrund des bereits herabgesetzten peripheren Widerstandes die positiv inotrope Wirkung relativ stärker zum Tragen kommt.

Zusammenfassung

Es wurde die Wirkung von N-Isopropyl-Noradrenalin-Sulfat (Isoproterenol, Aludrin (R)) auf die myokardiale Durchblutung bei kontrollierter Normo- und Hypotension im Tierexperiment an 14 Hunden untersucht, wobei die Drucksenkung mit Halothan (Flothane (R)) vorgenommen wurde.

Unter o,8 Vol % Halothan, d. h. bei Normotension, verhalten sich Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Aortendruck monophasisch, während der Ventrikeldruck, die Wärmeleitkurve und der approximative Sauerstoffbedarf einen biphasischen Verlauf zeigen. Die Wärmeleitzahl zeigt neben einem ersten Gipfel nach 15 Sekunden die höchste Zunahme von der 2. bis 5. Minute.

Unter 2,8 Vol % Halothan, d. h. bei kontrollierter Hypotension zeigt nur die Herzfrequenz ein monophasisches Verhalten, während die übrigen Parameter sich biphasisch verhalten. Die Wärmetransportzahl steigt bis zur 9o. Sekunde, fällt geringfügig ab und steigt dann weiter von der 4. bis 6. Minute an.

Für Patienten mit unbeeinträchtigtem Koronarkreislauf gilt demnach, daß eine Narkose mit hoher Halothankonzentration (Drucksenkung), kombiniert mit Thalamonal, nicht die Reagibilität der myokardialen Durchblutung beeinträchtigt.

Literaturverzeichnis

1.) Ahlquist, R. P.
A Study of the Adrenotropic Receptors
Amer. J. Physiol. 153, 586 (1948)

2.) Ariens, E. J.
Wirkung und Wirkungsmechanismus von Katecholaminen und ihren Derivaten
Naunyn - Schmiedeberg Arch. Pharmak. Exp. Path. 257, 118 (1967)

3.) Bagger, H.
The Distribution of Xe - 133 in the Left and Right Ventricular Walls of Dog Hearts after Left Ventricular Bolus Injection.
Acta physiol. scand. 84, 275 (1967)

4.) Beaton, A.
Fluthane and Hypotension in Cats.
Canad. Anaesth. Soc. J. 6, 13 (1959)

5.) Benzing, H.
Langfristige Registrierung der lokalen Myokarddurchblutung an der wachen Katze.
Dissertation Marburg 1966

6.) Berne, R. M.
Regulation of Coronary Blood Flow
Physiol. Rev. 44, 1(1964)

7.) Betz, E. und Benzing, H.
Zum Mechanismus der Wirkung von 2,6 - Bis (Diaethanolamino) - 4,8 - dipieridino - pyrimido - (5,4 - d) pyrimidin auf die Myocarddurchblutung.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 13, 7o2 (1963)

8.) Betz, E., Hensel, H. und Du Mesnil de Rochement, W.
Simultane Messungen der lokalen Myokarddurchblutung mit Wärmeleitmessern und ^{85} Krypton-clearance.
Pflüg. Arch. ges. Physiol. 288, 389 (1966)

9.) Brenner, G.
Kombinierte Beurteilung der extra- und intramuralen Koronarzirkulation im ischämischen und im nicht ischämischen Vergleichsbezirk nach Injektion von Isoproterenol.
Dissertation Bonn 1973

1o.) Bretschneider, H. J.,
Methoden zur Messung der Durchblutung mit hohem zeitlichen Auflösungsvermögen.
München, Banaschewski, S. 157

11.) Bretschneider, H. J.
Aktuelle Probleme der Koronardurchblutung und des Myokardstoffwechsels.
Die ärztliche Fortbildung, 15, 1 (1967)

12.) Bretschneider, H. J.
Therapie der Herz- und Kreislauferkrankungen.
Nauheimer Fortbildungslehrgänge Band 33: Pharmakologie koronarwirksamer Mittel vom Aspekt der Pathophysiologie, S. 69 - 96, Darmstadt
Dr. Dietrich Steinkopf 1968

13.) Bussmann, W. O. und Lochner, W.
Die Wirkung einiger Koronardilatatoren auf das isolierte Warmblüterherz vor und nach Blockade der ß-Rezeptoren.
Arzneim.-Forsch. 16, 51 (1966)

14.) Chronin, R. F. P.
Effect of isoproterenol and norepinephrine on myocardial function in experimental cadiogenic shock.
Amer. Heart J. 74, 387 (1967)

15.) Corday, E. Williams, J. H., De Vera, L. B., Gold, H.
Effect of systemic Blood Pressure and Vasopressor Drugs on coronary Flow and Electrocardiogram.
Amer. J. Cardiol. 3, 625 (1959)

16.) Deutsch, S., Lind, H. W., Dripps, R. D., Price, H. L.
Circulatory and respiratory Action of Halothane in normal Man.
Anesthesiology 23, 631 (1962)

17.) Doutheil, U., ten Bruggencate, H. G. und Kramer, K.
Koronarvasomotorik unter L-Noradrenalin und Isopropylnoradrenalin nach Blockierung der adrenergischen ß-Rezeptoren durch Nethalide.
Pflüg. Arch. ges. Physiol. 281, 181 (1964)

18.) Doutheil, U. und Ensslin, A.
Wirkung von Brenzkatechinaminen auf die Koronardurchblutung an asystolischen Hundeherzen.
Pflüg. Arch. ges. Physiol. 287, 111 (1966)

19.) Eberlein, H. J.
Koronardurchblutung und Sauerstoffversorgung des Herzens unter verschiedenen CO_2-Spannungen und Anaesthetika.
Arch. f. Kreislauff. 5o, 18 (1966)

2o.) Feinberg, H. and Katz, L. N.
Effect of Catecholamines, -Epinephrine and -Norepinephrine on Coronary Flow and Oxygen Metabolism of the Myocardium
Amer. J. Physiol. 186, 1226 (1967)

21.) Fleckenstein, A. und Kammermeier, H.
Zum Wirkungsmechanismus neuartiger koronardilatatoren mit gleichzeitig Sauerstoff - einsparenden Myocardeffekten, Prenylamin und Iproveratril.
Z. Kreislauff. 56, 716 (1967)

22.) Grayson, J.
Internal Calorimetry in the Determination of Thermal Conductivity and Blood Flow.
J. Physiol. 118, 54 (1952)

23.) Gregg, C. E., and Fisher, L. C.
Blood supplies to the heart.
Handbook of Physiology,
Section 2: Circulation Vol. II, ed by W. F. Hamilton and P. Dow.
American Physiological Society, Washington, D. C. 1963.

24.) Hammond, G. L. Austen, W. G.
Dreinage patterns of coronary arterial flow as determined from the isolated heart.
Amer. J. Phasiol. 212, 1435 (1967)

25.) Hensel, H.
Fortlaufende Wärmeleitfähigkeits- und Durchblutungsmessung im Gewebe mit einer Differential-Kalorimetersonde.
Ber. Physiol. 162, 36o (1953)

26.) Hensel, H. und Ruef, J.
Fortlaufende Registrierung der Koronardurchblutung am Menschen mit der Kalorimetersonde.
Pflüg. Arch. ges. Physiol. 259, 267 (1954)

27.) Hensel, H.
Behandlung des Angina pectoris Symptoms
3. Freiburger Kolloquium München-Gräfelfing, Banaschewski 1962

28.) Hirche, H. J.
Langfristige Registrierung der Myokarddurchblutung am wachen Tier mit neuen Wärmeleitsonden.
Pflüg. Arch. ges. Physiol. 281, 1o2 (1964)

29.) Hirche, H. J.
Die Wirkung von Isoproterenol, Adrenalin, Noradrenalin und Adenosin auf die Durchblutung und den O_2 -Verbrauch des Herzmuskels vor und nach der Blockierung der ß-Rezeptoren.
Pflüg. Arch. ges. Physiol. 288, 162 (1966)

3o.) Kadatz, R. und Diederen, W.
Der Einfluß koronarwirksamer Pharmaka auf Durchblutung und Sauerstoffspannung des Myokards bei experimenteller Koronarinsuffizienz.
Ärztl. Forsch. 21, 51 (1967)

31.) Kanzow, E.
Fortlaufende Messung der Koronardurchblutung im Tierexperiment bei uneröffnetem Thorax mittels Stromuhrkatheter.
Dissertation, Göttingen 1956

32.) Karlson, P.
Kurzes Lehrbuch der Biochemie.
Stuttgart, Thieme 1964

33.) Klocke, E. F. J., Kaiser, G. A., Ross, J. and Braunwald, E.
Mechanism of Increase of Myocardial Oxygen Uptake Produced by Catecholamines
Circulat. Res. 16, 376 (1965)

34.) Koike, S. Scholtholt, J.
Die Wirkung einiger Catecholamine auf die Koronardurchblutung vor und nach Blockade der ß-Rezeptoren mit Nethalide.
Pflüg. Arch. ges. Physiol. 281, 44 (1964)

35.) Kuschinsky, G. und Lüllmann, H.
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Stuttgart, Thieme 1967

36.) Landois, L. und Rosemann, H. U.
Lehrbuch der Physiologie des Menschen.
München-Berlin, Urban und Schwarzenberg 196o

37.) Mahaffey, J. E., Aldinger, E., Sprouse, J. H., Darby, T. D., Trower, W. B.
The cardiovascular Effects of Halothane.
Anesthesiology 22, 982 (1961)

38.) Meyer, J.
ß-Rezeptoren-Stimulation beim Infarktschock.
Dtsch. Med. Wschr. 93, 1161 (1968)

39.) Parrat, J. R.
Adrenergie receptors in the coronary circulation.
Amer. Heart, J. 73, 137 (1967)

4o.) Payne, J. D.
The circulatory Effects of Halothane.
Proc. Roy. Soc. Med. 56, 92 (1963)

41.) Pierach, A. und Siedow, K.
Münch, Med. Wschr. 95, 1267 (1953)

42.) Raventos, J.
Action of Fluothane - a new volatile Anaesthetic.
Brit. J. Pharmacol. 11, 394 (1956)

43.) Sarnoff, S. J., Braunwald, E., Welch, G. H. Jr., Case, R. B.,
Stainsby, W. N., Macruz, R.
Hemodynamic Determinants of Oxygen Consumption of the Heart with Special
Reference to the Tension-Time-Index.
Amer. J. Physiol. 192, 148 (1958)

44.) Severinghaus, J. W., Cullen, St. C.
Depression of Myocardium and Body Oxygen Consumption with Fluothane.
Anesthesiology 19, 2, 165 (1958)

45.) Werner, M.
Zur Ätiologie und zum Pathomechanismus des Asthma bronchiale
Dtsch. Med. Wschr. 87, 5 (1962)

46.) Zimmermann, H. und Klens, H.
Arteriographischer Nachweis der Wirkung von durchblutungsfördernden Substanzen an den Koronargefäßen.
Fortschr. Röntgenstr. 93, 746 (196o)

Besonderen Dank für die Überlassung des Themas und für die Förderung der vorliegenden Arbeit schulde ich Herrn Prof. Dr. N. Hahn.

Lebenslauf

Am 9. September 1948 wurde ich, Anton Schopphoven, in Hetzerath, Kreis Erkelenz, als Sohn des am 2. November 1974 verstorbenen Kreisoberamtmannes Gottfried Schopphoven und seiner Ehefrau Helene geb. Vennedey geboren.

1954 wurde ich in die Katholische Volksschule in Hetzerath eingeschult, von der ich 196o in das Städtische Neusprachliche Gymnasium für Jungen in Erkelenz überwechselte. Dieses besuchte ich bis 1969 bis zur Erlangung des Reifezeugnisses.

Am 1. Juli 1969 wurde ich in die Bundeswehr einberufen und leistete dort einen verkürzten Wehrdienst ab.

Mit dem Sommersemester 197o begann ich an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn das Studium der Zahnheilkunde. Nach dem zweiten Semester legte ich 1971 das Vorphysikum und nach dem fünften Semester 1972 das Physikum ab.
Im September 1975 legte ich die Zahnärztliche Prüfung ab.

Zur Zeit bin ich in Erkelenz-Hetzerath bei einer Zahnärztin als Assistenzarzt beschäftigt.